Gleichzeitiges Carcinom des Blasenhalses und der Prostata.

Nebst Bemerkungen über Metaplasie und Heterologie des Epithels in der Prostata.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig
vorgelegt von

OTTO ZETZSCH
approb. Arzt aus Berlin.



BERLIN S.W.
Buchdruckerei von Hermann Hendebett, Lindenstrasse 90.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät zu Leipzig

8. Februar 1911

Referent: Herr Geheimer Rat Prof. **Dr. Marchand.**

Meinen Eltern.

So häufig wir einer primären Multiplicität von Geschwülsten der Bindegewebsgruppe (Fibrom, Myom) bei ein und demselben Individuum begegnen, so selten ist das primär multiple Auftreten zweier oder gar noch mehrerer Carcinome in demselben Organismus.

Dies merkwürdige Verhalten ist in der Literatur schon oft betont worden. Um nur einige Autoren zu zitieren, so konnte v. Hansemann[1]) unter mehr als 1000 Carcinomen nur fünfmal, Redlich[2]) unter 507 Fällen nur zweimal, Riechelmann[3]) unter 711 Fällen nur zweimal ein doppeltes Carcinom beobachten, während zwei andere Fälle infolge Fehlens der mikroskopischen Untersuchung nicht verwendet worden sind.

Noch viel seltener ist eine primäre Doppelbildung zweier von einander absolut unabhängiger Carcinome in demselben Organ, wie man sie beispielsweise im Uterus und im Magendarmkanal beobachtet hat. Gerade für die Feststellung der letzteren hat ja be-

---

[1]) v. Hansemann, Das gleichzeitige Vorkommen verschiedenartiger Geschwülste bei derselben Person. Vortrag vor dem Komitee für Krebsforschung am 31. 10. 1903. Zeitschr. für Krebsforschung 1904, 1. Band.

[2]) Redlich, Die Sektionsstatistik der Carcinome am Berl. Städt. Krankenhaus am Urban nebst kasuistischen Beiträgen. Zeitschr. für Krebsforschung 1907, 5. Band.

[3]) Riechelmann, Eine Krebsstatistik vom pathologisch-anatomischen Standpunkte. Inaugural-Dissertation. Rostock 1902.

kanntlich Billroth in ihrer Schärfe heute allerdings nicht mehr vollkommen anerkannte (Oberndorfer[1]) u. a.) Bedingungen aufgestellt, und je kritischer in der Tat die vermeintlichen primären Doppelcarcinome untersucht und betrachtet werden, um so häufiger ergibt sich die Möglichkeit lokaler Metastasenbildung. Einzelfälle von multiplem Primärcarcinom sind früher schon von Hauser[2]), Kroenlein[3]), Kaufmann[4]), Schimmelbusch[5]), Cordes[6]) u. a. beschrieben worden.

Als ein unbedingt sicheres Kriterium der echten Duplicität der Carcinombildung in ein und demselben Organ muss die zuweilen zu beobachtende, an sich merkwürdige Artverschiedenheit der aufbauenden Epithelien gelten. In dieser Hinsicht haben sich in neuester Zeit interessante Fragestellungen ergeben. Sie werden beleuchtet durch einen mir durch die Güte des Herrn Prosektor Dr. Hart überlassenen Fall, der namentlich zu Betrachtungen über Metaplasie und Heterologie des Epithels Anlass gibt. Er betrifft einen im Auguste-Viktoria-Krankenhaus zu Schöneberg verstorbenen Patienten.

---

1) Oberndorfer, Ueber Multiplicität von Tumoren. Münch. med. Wochenschrift 1905, No. 31, S. 1477.

2) Hauser, Das Cylinderzellencarcinom des Magens und des Darms. Jena 1890.

3) Kroenlein, Pharynxcarcinome. Beiträge von Bruns 19, 1897.

4) Kaufmann, Ueber die Multiplicität des primären Carcinoms. Virchows Archiv 75.

5) Schimmelbusch, Ueber multiples Auftreten primärer Carcinome. Langenbecks Archiv 39.

6) Cordes, Ein kasuistischer Beitrag zur Multiplicität der primären Carcinome. Virchows Archiv 145, 1896.

Krankengeschichte.[1])

Anamnese:

Während der Militärzeit Gonorrhöe und Epididymitis links, sonst nicht krank gewesen.

Seit ca. 3 Monaten starke Beschwerden beim Wasserlassen. Urin blutrot, Schmerzen in der Glans Penis, keine von den Nieren ausstrahlende Schmerzen. Oft Urindrang. Nachts sechszehn bis zwanzig Mal aufgestanden, nur tropfenweise Urin gelassen. Zeitweise beim Stuhlgang starke Schmerzen. Zuletzt 8 Tage lang im Krankenhaus in Bromberg gewesen, von dort nach hier überwiesen. Zweimal katheterisiert, ohne Schmerzen.

Hat seit ca. 9 Monaten keinen Alkohol mehr getrunken.

Status:

Grosser, 77 Jahre alter Patient, in gutem Ernährungszustande. Keine Oedeme, keine Exantheme.

Augen: bds. Iridektomie (vor 12—13 Jahren).

Zunge: trocken, etwas rissig, rot.

Lungen: Tiefstand der unteren Grenzen, kaum verschieblich, hohler Schall, etwas Schachtelton. Reines Vesikuläratmen.

Herz: Grenzen normal, Töne leise, rein.

Leib: etwas aufgetrieben, überall tympanitischer Schall.

Patellarreflexe positiv.

Puls: Arterie geschlängelt, wenig sklerosiert. Puls gespannt, voll, regelmässig.

---

[1]) Für die Ueberlassung derselben sage ich Herrn Direktor Dr. Huber meinen verbindlichsten Dank.

Urin: alkalische Reaktion, Spuren von Albumen. Im Sediment viel Schleim, Leukocyten, phosphorsaure Ammoniak-Magnesia, Epithelien.

Haemorrhoiden.

Prostata: stark vergrössert, bes. rechter Lappen, der nicht zu umgrenzen ist. Starke Schmerzhaftigkeit beim Untersuchen.

Auswurf: glasig, schleimig.

Augenuntersuchung: Altes Glaukom bds., Excavatio papillae nervi optici.

10. III. Zustand hat sich in den letzten Tagen verschlechtert, Patient ist bisweilen sehr unruhig und unklar. Sehr starker Urindrang, ohne Urin lassen zu können. Katheterisiert morgens und abends. Viel Husten. Puls kleiner, jedoch noch ziemlich kräftig.

Beim Blasenspülen sind ebenso wie beim Urinlassen weisslich-rötliche Flocken (2—3 mm gross) abgegangen, zuletzt noch dicker Griess und Blut. Blasenspülen sehr schmerzhaft, Blase fasst nur ca. 120 ccm Flüssigkeit, dann entsteht wieder starker Drang.

13. III. Zustand weiter verschlechtert. Patient ist fast immer unklar. Beim Urinieren kommt spontan nur ganz wenig trüber, blutiger Urin. Patient muss dreimal katheterisiert werden. Nachts sehr unruhig.

15. III. Patient ist seit gestern vollkommen unklar, reagiert auf nichts mehr. Morgens noch einmal katheterisiert, mittags Exitus.

Die im pathologischen Institut untersuchten Gewebsfetzen aus der Blase waren vollkommen nekrotisch, liessen jedoch noch Hornperlenbildung erkennen, sodass der Verdacht auf Carcinom der Blase hierdurch nur bestätigt wurde.

Klinische Diagnose:

Blasencarcinom bei Prostatahypertrophie.

Sektionsbefund.

Mittelgrosse, senile, männliche Leiche in mässig gutem Ernährungszustand, schlaffe, welke Haut, blassbraunrote Muskulatur. Totenstarre gelöst. Zwerchfellstand rechts wie links 5. Rippe. Bei Eröffnung des Thorax sinken die Lungen nicht zurück, obwohl weder Verwachsungen vorhanden noch abnorme Flüssigkeit in den Pleurahöhlen nachzuweisen ist.

Herzbeutel fünfmarkstückgross freiliegend, enthält ca. 50 ccm klar seröser Flüssigkeit. Perikardialblätter glatt und spiegelnd.

Herz der Faust der Leiche an Grösse entsprechend, schlaff, Muskulatur von mattbraunem Farbenton. Klappen mit Altersverdickungen, sonst intakt. Die Kranzgefässe zeigen reichliche Plaquesbildung der Intima und Kalkablagerung der Wandungen.

Die Aorta zeigt eine mässige Dilatation im Bereich des Arcus, ist im übrigen vollkommen unelastisch, im Bauchteil starr und brüchig. Nach Eröffnung finden sich neben zahlreichen gelbweissen Plaques und verkalkten Wandstellen atheromatöse Defekte hier und da mit grauroten thrombotischen Auflagerungen.

Lungen gebläht, besonders am freien vorderen Rande blass-graurotes Gewebe. Oberlappen von

knisternd elastischer, Unterlappen von festerer Konsistenz. Auf der Schnittfläche überall erhaltener Luftgehalt bis auf einige confluierende, trüb-graurot granulierte, über die Schnittfläche erhabene Herde im rechten Unterlappen. In den Bronchien Schleimhaut dunkelrot, das Innere überall erfüllt mit schleimig-eitrigen Massen. Rötung und Schwellung sowie schleimig-eitriger Belag der Trachealschleimhaut. Halsorgane sonst o. B.

Serosa der Bauchhöhle glatt und spiegelnd, weder Verwachsungen noch abnorme Flüssigkeit vorhanden.

Milz klein, schlaff. Kapsel mit flachen, confluierenden, grauweissen Verdickungen. Pulpa blass-graurot, etwas abstreichbar, deutliche Trabekel.

Nieren bds. von entsprechender Grösse. Kapsel leicht ablösbar. Oberfläche glatt. Auf der Schnittfläche deutliche Zeichnung. Nierenbecken nicht erweitert. Schleimhaut zeigt zahlreiche kleine Haemorrhagieen. Dieselben Veränderungen finden sich an der Schleimhaut der nicht erweiterten Ureteren.

Harnblase[1]) mässig dilatiert, enthält spärlich trübe Flüssigkeit. Die Schleimhaut zeigt auf der Höhe der Falten vereinzelte Haemorrhagieen. Die Muskulatur der Wandung springt als dickes Balkenwerk in das Lumen vor, in dessen Lücken sich multiple bis Haselnuss-grosse Ausbuchtungen der Wand finden. Das ganze Trigonum wird eingenommen von einer oberflächlich zerfallenen, flachen, markweissen Geschwulstmasse, welche nach der Prostata zu eine unregelmässige, aber einigermassen deutliche Begrenzung zu haben scheint. Auf dem Sektionsschnitt

[1]) Befund nachträglich aus der Betrachtung des konservierten Präparates ergänzt.

zeigt sich, dass die Geschwulst die sonst verdickte muskuläre Wandschicht stellenweise bis auf die Serosa durchsetzt hat. Die flache Geschwulst breitet sich besonders an der Vorderwand der Harnblase in etwa Talergrösse aus. Die Ureterenmündungen sind beiderseits gut erhalten.

Die Prostata zeigt eine deutliche Vergrösserung beider Lappen und auch, wenn auch nur andeutungsweise, die Bildung eines sogenannten Mittellappens. Der letztere wölbt sich als flache, etwa Kirschkerngrosse Erhebung am Orificium internum urethrae vor. Die Seitenlappen haben je Walnussgrösse. Auf der Schnittfläche zeigt sich das Prostatagewebe durchsetzt von etwas vorquellenden, grauweissen Herden, die umzogen sind von sehnig-narbig aussehenden, grau transparenten Gewebszügen. Im oberen nach der Harnblase zu gerichteten Teile zeigen mehrere der vorquellenden Inseln eine mehr gelblichweisse Farbe und undeutliche Begrenzung. Nach aussen ist die Prostata überall durch fibröses Kapselgewebe gut begrenzt.

Die übrigen Bauchorgane zeigen keinen besonderen Befund.

Sektions-Diagnose:

Carcinoma vesicae urinariae.
Hypertrophia glandulae prostatae.
Cystitis et Pyelitis haemorrhagica.
Diverticula vesicae urinariae.
Atheromatosis gravis universalis.
Bronchitis purulenta diffusa.
Emphysema pulmonum.
Bronchopneumonia confluens lobi inferioris dextri.
Atrophia fusca cordis.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden sowohl Teile des Harnblasentumors als auch Stücke aus verschiedenen Teilen der Prostata in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Haematoxylin-Eosin sowie nach der van Gieson'schen Methode gefärbt. Es ergab sich folgender Befund:

Die Schnittführung durch den flachen Harnblasentumor ist so gelegt, dass der Uebergang makroskopisch normaler Schleimhaut in das Tumorgewebe studiert werden kann. Dabei zeigt sich, dass in der unmittelbaren Umgebung der Geschwulst die Schleimhaut aus einem normalen geschichteten Uebergangsepithel ohne jede Spur von Verhornung besteht. Das Unterlager ist ein parallelstreifiges, derb fibröses Gewebe, das z. T. perivasculäre, je mehr man sich aber dem Tumor nähert, besonders subepitheliale entzündliche Rundzelleninfiltrate zeigt. Im Bereich dieser Infiltrate finden wir sehr deutlich ausgeprägte Einsenkungen (Krypten) des normalen, mehrschichtig gelagerten Epithels. Die Einstülpungen sind überall scharf abgegrenzt, lassen aber an anderen Stellen, wo im Bereich der entzündlichen Infiltrate bereits die oberflächliche Epithelbekleidung zu Verlust gegangen ist und sich den mononukleären entzündlichen Elementen zahlreiche polynukleäre und polymorphkernige Zellen beigemischt zeigen, den Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel der Harnblase vermissen. Hier sehen wir auch bereits die ersten am meisten nach dem Gesunden vordringenden Nester der malignen Neubildung. Man sieht in der Tiefe ohne jeden Zusammenhang mit dem Epithel der Oberfläche und der Krypten Zellnester und -züge in dem grossenteils diffus von mononukleären Zellen durchsetzten bindegewebigen und muskulären

Gewebe; aber es fällt sofort auf, dass die Zellen dieser Geschwulstnester sich wesentlich anders verhalten als die Epithelien der normalen Blasenschleimhaut. Die Zellen sind grösser und gleichen in ihrem morphologischen Verhalten fast ganz den bekannten Stachel- und Riffzellen der Epidermis. In grösseren Nestern zeigen sie auch eine, wenn auch nicht sehr deutliche, concentrische Schichtung mit Abplattung der Elemente in den centralen Partieen um ein meist unklar strukturiertes und von Rundzellen durchsetztes Centrum. Um echte Hornperlenbildung handelt es sich noch nicht. Neben solchen grösseren Herden sieht man bei genauer Untersuchung überall in den Gewebsspalten einzelne oder zu kleinen Gruppen angeordnete Geschwulstelemente. An der Oberfläche lässt sich ein unmittelbarer Uebergang des Harnblasenepithels in den Tumor nicht mehr exakt feststellen. Das normale Epithel hört plötzlich auf, und es findet sich eine oberflächlich defekte Stelle, von der aus man Nester und Züge eines recht deutlich ausgeprägten Plattenepithels in die Tiefe ziehen sieht. Jetzt finden wir auch die Bildung deutlicher Hornperlen, wenngleich sie nicht die Grösse wie gewöhnlich in den Cancroiden der Haut erreichen, und die centralen Verhornungsprozesse nicht übermässig stark sind. Aber die Schichtung, die allmähliche Abplattung der Zellen nach dem Centrum mit Verlust des Kernes und Aufnahme von Keratohyalinsubstanz sowie die Einschachtelungsbilder sind durchaus charakteristisch. Die Geschwulst breitet sich im allgemeinen flach aus und dringt wenig in die Tiefe. An manchen Stellen aber sehen wir sie zwischen der Muskulatur in Form schmaler Zellstränge bis zu dem subserösen Fettgewebe vordringen

und hier auch in den Scheiden der Nerven wuchern. Diese Zellzüge zeigen die Beschaffenheit wie in weichen plexiformen Hautkrebsen und nirgends eine Spur von Verhornung. Es handelt sich somit um ein Carcinom, welches auf Grund des vorherrschenden morphologischen Zellcharakters und namentlich der Bildung von typischen Hornperlen als ein Cancroid bezeichnet werden kann. Die mikroskopische Untersuchung deckt nun aber des weiteren einen überaus interessanten Befund auf. Im Bereich der Prostata stösst man nämlich bei der Verfolgung des Harnblasentumors in die Tiefe nicht auf normale Drüsenformationen, sondern auf Zellnester und Zellschläuche, die bei ihrer völligen Differenz von dem Harnblasentumor und ihren vielfach deutlichen nahen Beziehungen zu den Drüsenschläuchen der Prostata ganz offenbar einen zweiten von den letzteren ausgehenden Tumor darstellen. Die Zellnester bestehen aus kleinen Zellen mit kleinem, etwas pyknotischen Kern und sind z. T. in Drüsenform mehrschichtig geordnet, z. T. bilden sie solide Nester und Züge. Diese dicht bei einander liegenden epithelialen Nester sind getrennt durch schmale Septen sehr kernarmen, sklerotischen Gewebes, grossenteils auch nur durch ganz schmale Fibrillen. Die daraufhin vorgenommene systematische Untersuchung der ganzen Prostata ergibt, dass durch das ganze Organ verteilt neben gesunden Partieen mit nur erweiterten und mit Concrementen erfüllten Drüsenschläuchen Tumorherde vorhanden sind. Sie zeigen, wie das ja von den Carcinomen der Prostata bekannt ist, ein sehr wechselndes Aussehen. Bald finden wir nur durch einzelne Fibrillen getrennte, eng beisammenliegende, drüsige Formationen aus verhältnismässig

grossen Zellen, bald die bereits beschriebenen Uebergänge zu soliden Nestern und Schläuchen mit Uebergang des Zellcharakters in eine kleinere, sich dunkler tingierende Form, bald schliesslich Stellen, wo wir in einem derbsklerotischen Gewebe zwischen den Fibrillen sich sehr kleine Zellen einreihig oder jedenfalls in nur sehr schmalen Zügen gewissermassen hindurchzwängen sehen. Die Kapsel der Prostata zeigt an verschiedenen Stellen ein Durchwuchern sowohl solider als auch drüsig angeordneter Zellzüge, und in den Nervenscheiden sowie den Ganglienzellnestern in unmittelbarer Umgebung der Prostata lassen sich vielfach epitheliale Zellherde nachweisen. Wir haben es also mit einem Carcinom der Prostata zu tun.

Das besondere Interesse hat sich nun denjenigen Stellen im mikroskopischen Präparate zugewendet, an denen ein Berühren der beiden Carcinome festzustellen war. Die Grenze beider ist überall eine sehr deutliche, und wir haben keine Stelle gefunden, wo wir im Zweifel waren, ob es sich um Ausläufer des Harnblasenkrebses oder des Prostatakrebses handle. Es fällt auf, dass ein Ineinandergreifen beider Tumoren nicht stattfindet, beide gewissermassen vor einander Halt machen, und nur an manchen Stellen sich äusserste Ausläufer des Harnblasenkrebses an Inseln des Prostatacarcinoms vorbeizuschieben beginnen.

Rekapitulieren wir noch einmal kurz das Ergebnis des makro- und mikroskopischen Befundes, so haben wir eine Tumormasse vor uns, die in Wahrheit zwei in allerengstem örtlichen Zusammenhange miteinander stehende, in ihrer histologischen Struktur durchaus verschiedene epitheliale Zellwucherungen von carcinomatösem Charakter enthält.

Obwohl ich mir bewusst bin, dass die Glandula Prostatae und die Harnblase in streng anatomischem Sinne zwei getrennte Organe darstellen, so glaube ich doch, dass es für unsere Betrachtungen statthaft ist, bei den engen räumlichen Beziehungen, die die Prostata zum Orificium der Harnblase hat, die strenge Scheidung ausser Acht zu lassen, um so mehr, als oft genug in der Literatur Prostata und Harnblase als ein zusammengehöriges Ganzes behandelt worden, und wir wissen, dass die Pathologie der Prostata von hoher Bedeutung für die Harnblase ist.

Die Erörterung der von mir beschriebenen Beobachtungen muss sich somit auf folgende Fragen zuspitzen:

1. Ist es möglich, dass es sich um einen einzigen Tumor handelt mit Proliferation zweier divergent differenzierter Epithelarten?
2. Sollte es sich um zwei getrennte Krebse handeln, hat dann einer etwa den anderen ausgelöst, oder sind beide Tumoren Folge einer gemeinsamen Aetiologie?

Gehen wir zunächst auf die erste Frage ein, so müssen wir namentlich die Beobachtungen von primärer Tumormultiplicität in ein und demselben Organ berücksichtigen, und ferner auch auf die besonders in jüngster Zeit aktuell gewordene Frage der heterologen Geschwulstbildung, die ihrerseits eng mit der Metaplasiefrage zusammenhängt, eingehen.

Ist schon eine primäre Multiplicität des Krebses an sich nicht übermässig häufig, wie sich beispielsweise aus der Statistik Riechelmanns[1]) ergibt, so ist

---

[1]) Riechelmann, Eine Krebsstatistik vom pathologisch-anatomischen Standpunkte. Inaugural-Dissertation, Rostock 1902.

primäres multiples Carcinom ein und desselben Organs noch viel, viel seltener. Eine solche primäre Krebsbildung in demselben Organ könnte sich erklären aus einer gewissen Neigung des Organs zu carcinomatöser Entartung im Sinne der alten Thiersch-Waldeyerschen Anschauung. Wie wir uns diese Veranlagung am besten gegeben denken können, ergibt sich beispielsweise aus der Betrachtung Buchers[1]) über die Aetiologie primärer, multipler Krebse. Er meint, „dass diese Carcinome alle das Gemeinsame haben, dass sie nicht direkt gleichsam aus heiler Haut entstehen, sondern dass sie sich, allerdings oft ziemlich rasch, aus langsam sich entwickelnden chronischen Veränderungen der betreffenden Körperstellen hervorbilden". Für den Magen möchte ich besonders auf eine Arbeit Napps[2]) über die Bedeutung chronisch hyperplastischen Schleimhautkatarrhs für die Krebsbildung hinweisen. Bezüglich des Darmes müssen wir an die schönen Untersuchungen Hausers[3]) über Polyposis intestinalis erinnern. Dass man nicht allein die Reiztheorie, die ja in den vorerwähnten Ansichten zum Ausdruck kommt, berücksichtigen darf, sondern auch an Keimversprengungen denken muss, ergibt ein Hinweis auf die multiplen kleinen Dünndarmtumoren, die von

---

[1]) Robert Bucher, Zur Kasuistik und Beurteilung der multiplen Carcinome. Beiträge zur pathologischen Anatomie und allgemeinen Pathologie. Band 14, Heft 1, S. 122.

[2]) Napp, Ueber die Bildung polypöser Adenome und Carcinome in atrophischer Magenschleimhaut. Inaugural-Dissertation, Freiburg 1900.

[3]) Prof. Dr. G. Hauser, Gibt es eine primäre zur Geschwulstbildung führende Epithelerkrankung? Beiträge zur path. Anatomie und zur allgem. Pathologie 1903, Band 33, Heft 1.

Oberndorfer[1]) zwar nur als Carcinoide, von Toennissen[2]) u. a. aber als echte carcinomatöse Neubildungen angesprochen werden und deren Beziehungen zu versprengten Pankreaskeimen mehrfach erörtert worden sind. Erklärlich ist es jedenfalls vollständig, wenn eine diffus ein Organ oder Organsystem befallende Affektion, die Orth[3]) als präcarcinomatöse Erkrankung bezeichnet, an mehreren Stellen dieses Organs zugleich oder kurz hintereinander eine Krebsbildung auslöst.

Bekanntlich hat Billroth zur Begründung der Annahme primärer multipler Tumorbildung — und das gilt natürlich ganz besonders für primäre multiple Tumoren in ein und demselben Organ — bestimmte Satzungen aufgestellt.

Diese sind:

I. Die verschiedenen Tumoren müssen verschiedene Struktur haben.

II. Dieselben müssen histogenetisch vom Mutterboden abzuleiten sein.

III. Jeder muss seine eigenen Metastasen machen.

Gegen die strenge Auffassung Billroths haben Oberndorfer[1]) Borst[4]) u. a. geltend gemacht,

---

[1]) Oberndorfer, Ueber Multiplicität von Tumoren. Münch. med. Wochenschrift 1905, No. 31, S. 1477 u. ff.

[2]) Toennissen, Untersuchungen über die in der Submucosa des Dünndarms vorkommenden epithelialen Tumoren. Zeitschrift für Krebsforschung 1910, Bd. 8, Heft 2. (Aus dem pathologischen Institut Erlangen.)

[3]) Orth, Praecarcinomatöse Krankheiten und künstliche Krebse. Zeitschrift für Krebsforschung 1910, Bd. 10, Heft 1.

[4]) Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902.

dass sie teils nicht durchführbar, teils nicht einmal nötig ist. So führt z. B. Oberndorfer aus: „Die verschiedene Struktur der Tumoren kann auch bedingt sein durch Veränderung oder das Vortreten bisher latenter Eigenschaften im metastasierten Epithel. Die II. Billrothsche Forderung lässt sich bei vielen Tumoren, mögen sie multipel auftreten oder nicht, kaum erfüllen, da das wuchernde Epithel vielfach schon im Beginn der Wucherung eben die spezifischen Eigenschaften der Mutterzellen nicht mehr erkennen lässt. Und was die Metastasenbildung betrifft, so fehlt diese in vielen Fällen überhaupt vollkommen".

Dass eine Entscheidung, ob von zwei in demselben Organ wuchernden Krebsen jeder für sich eine absolut primäre Neubildung darstellt, geradezu eine Unmöglichkeit sein kann, ergibt beispielsweise ein Hinweis auf die Fälle, wo nach der Annahme der Autoren zwei primäre Epithelkrebse des Oesophagus (Richter[1]) oder zwei primäre Adenocarcinome des Magens (Hart[2]) beobachtet wurden.

Auch in Riechelmanns Statistik finden sich fünf derartige Fälle. Die Identität des Epithelcharakters und des Geschwulsttypus macht dies zur Unmöglichkeit. Wie vorsichtig man in dieser Hinsicht sein muss, auch in der Annahme einer multiplen, resp. diffusen Vorbereitung des Bodens im obenerwähnten Sinne (Bucher) zeigt die Beobachtung Harts über metastatische Tumor-

---

[1]) Richter, Zur Kasuistik der multiplen primären Carcinome. Wiener Klinische Wochenschrift 1905 No. 33.

[2]) Hart, Ueber die primäre Multiplicität bösartiger Geschwülste des Verdauungstraktus und ihre Beziehungen zur Polyposis intestinalis adenomatosa. Zeitschrift für Krebsforschung Band 5, Heft 3.

bildung im Stiele von Magenpolypen bei bestehendem Magenkrebs. Wenn derartig gleichartig strukturierte Tumoren in demselben Organ vollends nun zu einer einzigen Geschwulstmasse zusammenwachsen, so wird man sich leicht vorstellen können, dass der Untersucher garnicht auf den Gedanken kommt, es könnten zwei Primärtumoren vorliegen.

Wir brauchten für unsern Fall die Frage garnicht zu diskutieren, ob es sich um einen oder zwei primäre Tumoren handelte, würden wir einen einheitlichen Geschwulstcharakter vor uns haben; so aber weist uns der Befund von adenocarcinomatösen und cancroiden Epithelformationen in einer confluierenden Tumormasse mit Notwendigkeit auf diese Erörterungen hin. Die Lokalisation der Tumormasse in streng anatomisch getrennten Organen spricht noch nicht mit Bestimmtheit für das Vorliegen zweier primärer Geschwülste, weil wir uns bei der engen räumlichen und physiologischen Beziehung beider Organe zueinander das Einwachsen nur einer Geschwulst aus dem einen in das andere Organ vorstellen können. Nach dem mikroskopischen Befunde würde das Vorhandensein zweier verschiedener Epithelarten und Formationen im Sinne Billroths ohne weiteres für das Vorliegen zweier verschiedener Tumoren sprechen. Aber in neuerer Zeit ist man in Erörterung der alten Metaplasiefrage auf Tumoren der Schleimhäute des Magendarmtraktus und einzelner anderer Organe (Pankreas, Uterus) aufmerksam geworden, in denen sich bei homoiologer d. h. drüsiger Epithelproliferation typische Cancroidbildung zeigte. Diese als heterolog bezeichneten Tumoren sind von Lubarsch[1]),

[1]) Lubarsch, Verhandlungen der Deutschen Patholog. Gesellschaft Stuttgart 1906.

Robert Meyer[1]), Probst[2]), namentlich aber von Herxheimer[3]) einer eingehenden Besprechung gewürdigt worden.

Schon seit längerer Zeit sind Fälle von Carcinom der Gallenblase bekannt, bei denen neben normaler Cylinderepithelbekleidung der Wandung oder aber auch bei adenocarcinomatöser Entartung sich die Bildung eines typischen Plattenepithelkrebses mit ganz charakteristischen Cancroidperlen fand. Solche Fälle sind beschrieben worden vor allem von Deetz[4]) dann weiter von Pollack[5]), Mönkeberg[6]), Weber[7]), Rhein[8]), Nehrkorn[9]), Ohloff[10]), u. a. Herxheimer konnte 1907 13 derartige Fälle aus der Literatur zusammenstellen, denen inzwischen noch einige weitere sich angeschlossen haben. (Beck[11]). Die wichtige Tatsache, dass sich in diesen Fällen ein in jeder Hinsicht typisches Plattenepithel vor allem auch mit wohlausgebildeten Stachel- und

---

1) Robert Meyer, Lubarsch-Ostertags Ergebnisse etc. 9. Jahrgang II. 1903.

2) Probst, Zur Kasuistik heterologer Darmcarcinome (Ein Adenocancroid des colon sigmoideum), Inaugural-Dissertation. Würzburg 1909.

3) Herxheimer, Ueber heterologe Cancroide, Zieglers Beiträge Band 41, 1907.

4) Deetz, Vier weitere Fälle von Plattenepithelkrebs der Gallenblase, Virchows Archiv Bd. 164, S. 199 u. 394.

5) Pollack, Arbeiten aus der Pathol. Abt. etc. Posen 1901.

6) Mönkeberg, Virchows Archiv, Band 169, 1902.

7) Weber, Inaugural-Dissertation. Würzburg 1891.

8) Rhein, Inaugural-Dissertation. Greifswald 1898.

9) Nehrkorn, Virchows Archiv, Band 154, 1898.

10) Ohloff, Inaugural-Dissertation. Greifswald 1891.

11) Beck, Ueber Multiplicität primärer maligner Tumoren, zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage (aus dem pathologischen Institut Heidelberg), Virchows Archiv, Band 196, Heft 2, S. 335 u. ff.

Riffzellen, worauf Deetz und neuerdings Schridde[1]) grosses Gewicht legen, an einer Stelle fand, wo normaler Weise sich sonst nur Cylinderepithel findet, und auch die Annahme einer Plattenepithelversprengung während der Entwicklung infolge fehlender Nachbarschaft irgendwelcher in Betracht kommender Organe nicht in Frage kommt, bereitete der Erklärung nicht unbedeutende Schwierigkeiten. Wir wissen jetzt, dass solche Plattenepithelkrebse an den verschiedensten Stellen des Körpers vorkommen, die sonst kein Plattenepithel zeigen, z. B. die Bronchien, das cavum uteri, tuberkulöse Lungencavernen, Magen, Darm, Pankreas. Alle diese Befunde wurden, da die Annahme der Keimversprengung oder der Präformation von Plattenepithelinseln, wie sie Robert Meyer durch eine sehr wichtige Beobachtung bei einem fünfjährigen Mädchen wahrscheinlich gemacht hat, allgemein befriedigend nicht war, zurückgeführt auf einen Vorgang, der seit lange mit dem Namen Metaplasie belegt ist. Dieser Vorgang besteht darin, dass sich auf chronisch entzündlich veränderten Schleimhäuten wie in der Gallenblase bei Cholelithiasis (Deetz u. a.) oder in den Bronchien bei chronischer Bronchitis (Kitamura[2]) an Stelle von Cylinderepithel ein echtes Plattenepithel entwickelt, und dieser Vorgang ist deshalb so schwer verständlich, weil er dem Gesetz von der Spezifität der Zellen widerspricht. Das ist be-

---

[1]) Schridde, Die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels und ihre Bedeutung für die Metaplasielehre, Wiesbaden 1907.

[2]) Kitamura, Ueber sekundäre Veränderungen der Bronchien und einige Bemerkungen über die Frage der Metaplasie, Virchows Archiv. Band 190, 1907.

sonders von v. Hansemann[1]) betont worden. Nach vielen Diskussionen über den Begriff der Metaplasie, den die einen ganz ablehnen, andere in weitgehendem Masse anerkennen, ist wohl jetzt die Anschauung Lubarschs[2]) am weitesten anerkannt. Nach Lubarsch verstehen wir unter dem Namen Metaplasie „Die Umwandlung oder den Ersatz spezifischer Zell- oder Gewebsstruktur durch eine andersartige, ebenfalls bestimmt differenzierte, von gleichartigem Gewebe gebildete Struktur.“ Es scheint nach Lubarsch eine direkte Entstehung der neuen Struktur in der alten Zelle mit Sicherheit in keinem Falle vorzukommen, sondern es handelt sich immer darum, dass erst junge Zellen gebildet werden durch Teilung der alten Zellen und dass diese Nachkommen die neue Struktur annehmen, sodass also die metaplastischen Vorgänge stets mit neoplastischen verbunden sind.

Nun enthält aber auch die Lubarschsche Anschauung über die Metaplasie letzten Endes noch einen dunklen Punkt, auf dessen Klärung es uns vor allem ankommen muss. Lubarsch selbst sagt: „Welche Bedingungen nun freilich zu diesen, doch immerhin sehr seltenen, metaplastischen Vorgängen in den Carcinomen Anlass geben, darüber können wir noch garnichts aussagen.“ Infolge dieser Schwierigkeiten glaubt Herxheimer die Fähigkeit der Metaplasie nicht allen Epithelien in ihrer Gesamtheit, sondern nur einigen bestimmten, entwicklungsgeschichtlich besonders dazu veranlagten vindizieren zu können. Er nimmt also

---

[1]) v. Hansemann, Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893.

[2]) Lubarsch, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, Stuttgart 1906.

einen Standpunkt ein, der schon in der Diskussion zu Lubarschs Vortrag von einigen Pathologen eingenommen wurde. Man kann vielleicht Herxheimers und der anderen Ansicht dahin präzisieren, dass die Wucherung mit Umdifferenzierung, wie Lubarsch die Metaplasie nennt, nicht einer Schleimhautepithelzelle zukommt, die schon in bestimmter Richtung ausdifferenziert ist, d. h. in sich und allen ihren Teilungsprodukten immer wieder den Cylinderepithelcharakter repräsentiert, sondern nur solchen Epithelien und Epithelgruppen, die aus früher embryonaler Zeit in einem noch indifferenten Stadium liegen geblieben sind und denen die Fähigkeit innewohnt, bei später ausgelöster Wucherung sich in verschiedener, namentlich aber in Hinsicht auf ihren Standort divergenter, atypischer Weise auszudifferenzieren. Freilich kommt es dann darauf an, zu studieren, in welchem Masse die Schleimhautepithelien der allerfrühesten Embryonalepoche überhaupt die Fähigkeit besitzen, sich im Laufe der weiteren Entwicklung des Individuums verschieden zu differenzieren. In dieser Hinsicht scheinen die Untersuchungen Schriddes[1]) über die Entwicklung des Oesophagusepithels von einigem Belang zu sein. Schridde hat durch ausführliche Untersuchungen über die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels nachgewiesen, dass die ursprünglich einfache entodermale Zelle des Oesophagus befähigt ist, verschiedene Elemente mit scharf differenten morphologischen Charakteren hervorzubringen. Der wesentlichste Punkt der Schriddeschen Untersuchungen ist, dass sämt-

[1]) Schridde, Die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels und ihre Bedeutung für die Metaplasielehre. Wiesbaden 1907.

liche während des embryonalen Lebens im Oesophagus auftretenden Zellarten niemals ineinander übergehen, vielmehr entstehen alle Oesophaguszellen durch eine Differenzierung der Entodermzelle der in bestimmten verschiedenen Zeitepochen eine ganz spezifische, besondere Differenzierungstendenz innewohnt.

Bei der Anwendung seiner Untersuchungen auf die Epithelmetaplasie bei Tumoren kommt Schridde zu dem Ergebnis, dass es sich hier auch um Differenzierung von Zellen nach verschiedenen Richtungen hin handeln könne, die auf embryonaler Stufe stehen geblieben seien, und die in ihrer weiteren Entwicklung die in ihnen vorhandenen verschiedenen Entwicklungseigenschaften realisieren könnten.

Im Anschluss an diese Wiedergabe der Schriddeschen Befunde, die zeigen, dass während einer gewissen Zeit ein Oesophagusepithel (Entoderm) besteht, welches sich nach zwei Richtungen hin (Pflaster- und Cylinderepithel) entwickeln kann, scheint es mir nun angebracht zu sein, die von mir selbst oben beschriebene Beobachtung in der Weise kritisch zu würdigen, dass ich frage, ob eine Berechtigung vorliegt, auch für die Prostata resp. pars prostatica urethrae das Vorkommen eines verschiedener Differenzierung fähigen Epithels oder aber einer Metaplasie im Sinne Lubarschs anzunehmen. Die Berechtigung dieser Frage ist sicher hinreichend begründet durch die Mitteilung Lubarschs über ein Adenocarcinom der Prostata mit partieller cancroider Metaplasie. Ferner durch die Beobachtungen Thierschs[1]) und Marchands[2]) über Plattenepithel-

[1]) Thiersch, Der Epithelialkrebs. Leipzig, 1865.

[2]) Marchand, Beitrag zur Kasuistik der Blasentumoren. Langenbecks Archiv Band 22.

krebs der pars prostatica der Harnröhre, besonders aber durch die Beobachtungen Schmidts über Epidermisbildung in der Prostata; auch reine Plattenepithelkrebse der Prostata selbst, wie sie Buchal[1]) z. B. beschrieben hat, und wahrscheinlich Schmidt einen in seinen ersten Anfängen gesehen hat, sind hier heranzuziehen.

Von grundlegender Bedeutung für unsere Betrachtung ist das wohl zuerst von Aschoff[2]) betonte Vorkommen von geschichtetem Plattenepithel in der Prostata, welches, wenn auch nur vorübergehend, doch als eine für die embryologische Entwicklung durchaus normale Erscheinung anzusehen ist. Sehr eingehend hat sich Schlachta[3]) mit dieser Erscheinung beschäftigt und festgestellt, dass gegen Ende der Fötalperiode physiologischer Weise im oberen Abschnitte der Prostata, namentlich in den grösseren Ausführungsgängen sowie im Utriculus, vorübergehend echtes geschichtetes Plattenepithel auftritt. Es kommt aber in diesem Epithel weder zu deutlicher Verhornung noch Riffzellenbildung. Das Epithel kommt nicht zur endgültigen Ausdifferenzierung, es zeigt vielmehr noch während des Fötallebens Desquamation und wird schliesslich im allgemeinen spätestens während der ersten zwei Monate des Extrauterinlebens durch das dauernd bestehenbleibende Cylinderepithel ersetzt. Das Auftreten des Plattenepithels ist bemerkenswerter Weise kein kontinuierliches, sondern es tritt in

---

[1]) Buchal, 3 Fälle von Plattenepithelcarcinom der Prostata. Inaugural-Dissertation. Greifswald 1889.

[2]) Aschoff, Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Schleimhaut der Harnwege und ihrer drüsigen Anhänge. Virchows Archiv, Band 138.

[3]) Schlachta, Prostata und Mamma des Neugeborenen. Archiv für mikroskopische Anatomie, Band 64.

Form isolierter Nester auf und hält sich im wesentlichen, wie bereits erwähnt, an die Ausführungsgänge. Schlachta selbst sagt: „Der geschilderte Vorgang ist eine Differenzierung, keine Metaplasie."

Nach diesen Ausführungen Schlachtas hätten wir allen Grund zu der Annahme, dass sich im Bereich der Prostata, genau so wie es Schridde für den Oesophagus beschrieben hat, während der Entwicklungsperiode Vorgänge abspielen, die deutlich auf die nach verschiedener Richtung hin mögliche Differenzierungsfähigkeit des Epithels hinweisen. Allerdings stösst bei der Prostata eine sichere Urteilsbildung deshalb auf grössere Schwierigkeit, weil — wie schon Schmidt betont — gewisse Streitigkeiten über die embryonale Entwicklung der Prostata zu berücksichtigen wären. Nun hat bereits schon Schmidt die Konsequenzen aus den Beobachtungen Schlachtas gezogen. Schmidt[1]) beschreibt folgenden Fall.

Bei der Sektion eines fünf Monate alten Knaben fand Schmidt neben Abzessbildung und Infiltration in den Prostatadrüsen ein geschichtetes, abschilferndes Plattenepithel mit Riffzellen, Keratohyalinbildung und Verhornung, d. h. das typische Bild einer epidermisartigen Oberflächenbildung. Normalerweise aber sollte die Prostata im 6. Monat bereits das niedere Cylinderepithel zeigen, wie es beim Erwachsenen vorkommt. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine ganze Anzahl feiner Drüsengangsstücke und Querschnitte, die

---

[1]) Beiträge zur patholog. Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, Band 40, 1906 Heft 1 S. 120 u. ff.

Ueber Epidermisbildung in der Prostata (aus dem pathol. Institut der Univ. Leipzig, Geheimrat Marchand) von Dr. Joh. Ernst Schmidt.

mit einem einfachen, niederen Cylinderepithel ausgekleidet sind, und daneben eine Reihe von Gängen, deren Wandungen aus flacheren, polygonal gestalteten, durch Protoplasmafortsätze zusammenhängenden Zellen bestehen. An manchen Stellen sind die Lumina der Drüsenschläuche ausgefüllt mit geschichteten Massen, die gleichsam eine Fortsetzung der abschilfernden Epithelschicht der Wand darstellen. Andere Stellen sind total verschlossen durch Zellen, die in Verhornung übergehen; als eigenartigste Gebilde finden sich nahe der Peripherie der Prostata in den Drüsenschläuchen deutliche Epithelkugeln mit Keratohyalinbildung.

Was die Erklärung des Falles betrifft, so spricht Schmidt zum Schluss die Ansicht aus, dass wohl hier ein Zusammenhang zwischen der Epidermisierung und der Abzessbildung anzunehmen ist, zumal auch in anderen Fällen eine epidermisartige Umwandlung unter dem Einfluss chronisch-entzündlicher Prozesse gesehen worden ist.

Im Anschluss an diesen Fall stellt sich Schmidt dann die Frage, wie sich die beobachtete Epidermisbildung der Prostata zur Metaplasiefrage verhält, und kommt zu dem Schlusse, dass es sich um die „Persistenz und metaplasieartige weitere Entwicklung eines an sich normalen physiologischen Vorganges“ handelt. Schmidt lässt keinen Zweifel darüber, dass sich unter Umständen aus diesem persistierenden und metaplasieartig entwickelten Epithel echte Plattenepithelkrebse bilden können. Möglicherweise wären so von Thiersch, Marchand, Buchal beschriebene Plattenephithelkrebse im Bereich der Prostata zu erklären, deren Epithel bisher von perinealen, epidermisierten Fisteln hergeleitet wurde. Diese Deutung Marchands und anderer

Autoren ist sicher nicht zu bestreiten, aber in Fällen, wo Harnröhrenstrikturen, perineale Fisteln usw. fehlen, macht die Schmidtsche Hypothese einen bestechenden Eindruck.

Auch für den von mir beschriebenen Fall würde sich also die Möglichkeit ergeben, dass ein einziger Tumor vorliegt, der seinen Ausgang von einem verschiedener Differenzierung fähigen Epithel genommen hat. Die blastomatöse Proliferation des Epithels konnte sich sowohl drüsig als epidermoidal äussern und einen Tumor präsentieren, wie ihn Lubarsch für die Prostata, andere Autoren für Uterus, Pankreas, Magen, Mamma, Gallenblase beschrieben haben, und welche wir mit Herxheimer als Adenocarcinoma cancroidale bezeichnen könnten. Dass sich in unserem Falle dabei die cancroidale Komponente des Tumors an der Oberfläche des Harnblasenhalses ausdehnt, könnte man etwa so erklären, dass ja Epidermisbildung vorwiegend in den grossen Ausführungsgängen der Prostata und im Utriculus vorkommt, dem Plattenepithel also von vornherein die beste Gelegenheit geboten ist, propagierend an der Oberfläche zu wuchern. Das Alter des Mannes steht der vorerwähnten Annahme nicht entgegen, da ja auch Schmidt das Vorkommen von Plattenepithel in der Prostata bei einem 53 Jahre alten Manne beschreibt. Wir möchten auch daran erinnern, dass Klebs[1]) geneigt ist, das Carcinom der Blase als solches überhaupt zu leugnen, und als den Ursprung vesicaler krebsiger Wucherungen die Prostata oder aberrierende Drüsenelemente derselben bezeichnet.

---

[1]) Klebs in Nothnagel, Spezielle Pathologie und Therapie, XIX, Band 2, Seite 242.

Tatsächlich haben oft genug als Blasentumoren imponierende Formen die Vorsteherdrüse zum Ausgangspunkt, ein Zusammenhang, der sich schon grob anatomisch nachweisen lässt; allein auch schon anscheinend isolierte Geschwulstformen können, wie Marchand beweist, histologisch noch einen Zusammenhang mit der Prostata aufweisen oder (Wittzack-Weigert) in aberrierenden, nahe der Mündung vorkommenden Prostatadrüschen entstanden sein.

Wenn wir dennoch das Vorhandensein zweier verschiedener nur durch Konfluenz zu einem einheitlichen Tumor verschmolzene Neubildungen annehmen, so begründen wir das folgendermassen. Es hat sich mikroskopisch feststellen lassen, dass die Grenze zwischen cancroidalem und adenomatösem Teil des Tumors eine verhältnismässig scharfe ist, sodass von einem Ineinandergreifen beider Formationen nicht die Rede sein kann. Wir müssten also der Vorstellung stattgeben, dass der supponierte einheitliche Tumor in seinem einen Teile so, im andern so gewuchert ist. Und das kommt uns wenig wahrscheinlich vor. Ueberall sonst hat man in den heterologen Carcinomen die Cancroidbildung mitten im Tumor gefunden mit Ausnahme vielleicht mancher Gallenblasenkrebse, bei denen auch scheinbar eine räumliche Trennung von Cancroid und Adenocarcinom vorlag. In diesen Fällen handelt es sich aber um ein Organ, während wir uns doch immer bewusst bleiben müssen, dass wir streng anatomisch zwei Organe vor uns haben, in deren jedem eine besondere blastomatöse Epithel-Proliferation auftritt. Wir nehmen also zwei primäre Tumoren in engster lokaler Verschmelzung an und fragen nun weiter:

Sind beide Tumoren vollständig unabhängig voneinander entstanden, vielleicht auf Grund einer gemeinsamen, ursächlichen Noxe oder hat etwa die eine Krebsbildung die andere erst ausgelöst?

Wenn wir die letzte Frage vorausnehmen, so wollen wir uns kurz vergegenwärtigen, welche Erfahrungen der Onkologie und namentlich der in neuer Zeit ja zu hoher Blüte gelangten experimentellen Tumorforschung wir zu berücksichtigen haben.

Zunächst ist ganz allgemein die Tatsache zu erwähnen, dass im Bereiche primärer Geschwulstbildungen sekundäre Wucherungsprozesse auftreten können, die man nicht anders als aus einem Reiz des Tumors erklären kann. Von den mannigfachen Beispielen sei die für uns besonders interessante Beobachtung der Bildung multipler kleiner Polypen im Harnblasenhals bei Prostatacarcinom herangezogen, wie sie v. Hansemann[1]) in seiner mikroskopischen Diagnose der bösartigen Geschwülste beschreibt und auch in seinem soeben erschienenen Atlas bespricht und abbildet.[2]) Im erstgenannten Werke findet sich auch die Frage des Tumorreizes auf das Nachbargewebe eingehend besprochen. Dass die Krebszellen einen Reiz besonders auf die Bindesubstanzen ausüben, wissen wir aus unseren Untersuchungen und Vorstellungen über die Bildung des Krebsstroma in den Carcinomen, und wie weit dieser Reiz geht, lehren die Scirrhen und z. B. die osteoplastischen Carcinosen bei primärem Prostatakrebs, die sich auch sonst gelegentlich finden (bes.

---

[1]) v. Hansemann, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902.

[2]) v. Hansemann, Atlas der bösartigen Geschwülste. Berlin 1910.

Mamma). Nun kennt man seit langem Doppelgeschwülste beim Menschen, die in einer Dissertation Lippmanns[1]) sehr eingehend besprochen sind, sogenannte Carcinosarcome, die einer verschiedenen Erklärung fähig, namentlich durch die Beobachtungen Ehrlichs[2]), Apolants[3]) und vieler anderer eine interessante Beleuchtung dadurch erfahren haben, dass man bei fortgesetzter Transplantation von Mäusecarcinomen eine sarcomatöse Entartung des Stromas eintreten sah, die manchmal sogar das Carcinom vollständig verdrängte. Diese Beobachtung wird jetzt wohl allgemein auf den primären Reiz der Krebszellen zurückgeführt. Aber auch sekundäre epitheliale Wucherungen malignen Charakters sind beobachtet worden. So hat beispielsweise Lewin[4]) auffallende Befunde bei der Transplantation eines primären Rattentumors erhoben.

Lewin zeigt in seinen experimentellen Beiträgen zur Morphologie und Biologie bösartiger Geschwülste bei Ratten und Mäusen den histologischen Wechsel des Rattencarcinoms bei der Transplantation, er zeigt, wie aus einem typischen Adenocarcinom durch mehrfache Ueberimpfung ein Cancroid wird. „Wir sehen immer wieder die Cancroidbildung auftreten, selbst

---

[1]) Heinrich Lippmann, Das Carcinoma sarcomatodes, Inaugural-Dissertation. Berlin 1907.

[2]) Ehrlich, Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. Arbeiten aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M., Heft 1.

[3]) Ehrlich und Apolant, Beobachtungen über maligne Mäusetumoren. Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 28.

[4]) Lewin, Experimentelle Beiträge zur Morphologie und Biologie bösartiger Geschwülste bei Ratten und Mäusen. Zeitschrift für Krebsforschung, 6. Band, 2. Heft.

wenn der Ausgangstumor, mit dem wir impfen, in seinen Krebsnestern weder Stachelzellen noch auch Verhornungen zeigt. Es ist das also ein Vorgang, der sich langsam entwickelt, und spricht dagegen, dass schon im primären Tumor Cancroid enthalten war, denn dann wäre ein solches schubweises Auftreten des Cancroids nicht recht erklärlich. Das völlige Freibleiben ganzer Serien und Generationen von diesen Veränderungen spricht dafür, dass es sich um Vorgänge handelt, die erst im Verlaufe der Impfungen auftreten."

Später erörtert Lewin die Reizfrage und sagt darüber in Bezugnahme auf Hart[1]): „Eine Beobachtung von Hart zeigt in hochinteressanter Weise, wie enge Beziehungen zwischen zwei wirklich primären Tumoren verschiedener Struktur bestehen können und scheint vor allem jene Fälle zu beleuchten, wo geschwulstmässige Neubildungen grundverschiedener Art und völlig differenter Abstammung einen makroskopisch einheitlichen Tumor bilden. Hart fand bei einem alten Manne ein grosses fungöses Carcinom an der kleinen Curvatur des Magens mit einer Metastase im Oesophagus. Der in der Wand des Oesophagus gelegene Geschwulstknoten, in welchem nur wenige Muskelreste als Stroma erhalten geblieben sind, drängt bis dicht unter das Epithel heran; nur ein ganz schmaler Bindegewebsstreifen trennt die untere Epithelgrenze von den nächsten Tumorzellen. Die Epithelschicht scheint im allgemeinen in ihrer Breite etwas reduziert zu sein, aber sie liegt

---

[1]) Hart, Ueber die primäre Multiplicität bösartiger Geschwülste des Verdauungstraktus und ihre Beziehungen zur Polyposis intestinalis adenomatosa. Zeitschrift für Krebsforschung 5. Band, 3. Heft, Sonderabdruck S. 6 u. 7.

als kontinuierlicher Belag über der Geschwulst. Nur an einer etwa linsengrossen Stelle zeigt sich ein Defekt, obwohl gerade hier der Tumor noch verhältnismässig weit von der Keimschicht des Epithels entfernt liegt und eine breitere Bindegewebszone Geschwulst und Epithel trennt. Aber dieses Bindegewebe ist auffallend verändert. Es ist aufgelockert, fast myxomatös, durchsetzt von Rundzellen, eosinophilen Zellen, epithelioiden Zellen, und in seinen Spalten liegen netzartig verzweigt schmale Züge epithelialer Zellen ein- und zweireihig in die Tiefe vorsprossend, deren Konnex mit dem Oesophagusepithel sofort feststeht. Nach den Seiten zu sind diese epithelialen Zellstränge etwas unter das normale Epithel vorgewachsen. Die ganze Stelle ist kaum linsengross, aber es kann gar keinem Zweifel unterliegen, dass wir es hier mit einem beginnenden Plattenepithelkrebs des Oesophagus über der Metastase eines Magenkrebses zu tun haben. Die Entdeckung ist fast ein Zufall, denn makroskopisch war natürlich nicht das Geringste aufgefallen."

Die Entstehung der malignen Plattenepithelwucherung hat nach Hart[1]) folgende Ursachen:

„Der von den Zellen der medullären Krebsmetastase ausgehende chemotaktische Reiz wirkt auf das Bindegewebe und das Plattenepithel zu gleicher Zeit und in gleichem Sinne. Die reaktive Lockerung des Bindegewebes öffnet dem wuchernden Epithel seine Spalten und gestattet ihm, dem Zug der chemotaktisch wirkenden Zellen folgend, in die Tiefe zu dringen. Damit ist an und für sich schon eine Lösung der normalen korrelativen Beziehungen zwischen Epithel und

[1]) Hart, Ueber die Multiplicität S. 11, 12.

subepithelialem Bindegewebsstratum gegeben und der Epithelzelle der Charakter grösserer Selbständigkeit verliehen. Diese Selbständigkeit ist aber nur eine scheinbare, denn sobald der chemotaktisch wirkende und daher Proliferationsvorgänge erzeugende Reiz aufhören würde zu bestehen, würden alle Wucherungserscheinungen zurückgehen und die ursprünglichen, normalen Verhältnisse Platz greifen. Indem aber nun die Schädlichkeit, welche wir von den Krebszellen der Metastase ausgehen sehen, in anderen Fällen aber uns unbekannter Natur und Ursprungs ist, dauernd ihre Wirkung geltend macht, wird die Vita propria der bereits in anderen Verhältnissen lebenden proliferierten Epithelzellen in dem Masse beeinflusst, dass schliesslich eine gänzlich individuelle Umbildung die Folge ist, welche nun das entstehende Carcinom bedingt. Aus einer gleichzeitigen, wahrscheinlich auch gleichsinnigen und ursächlich einheitlichen Schädigung des Epithels und des darunter gelegenen Bindegewebslagers würde sich also ein Krebs entwickeln."

Sticker[1]) hat bei Injektion von Tumorgewebsbrei in die Mamma von Hündinnen carcinomatöse Wucherungen des Mammaepithels beschrieben und im Anschluss daran Ausführungen über sogenannte Mutationsgeschwülste gemacht.

Von rein theoretischem Standpunkte aus wird man also die Möglichkeit nicht leugnen können, dass ein Krebs in seiner unmittelbaren Umgebung art- und organfremdes Epithel zur Bildung einer zweiten durchaus selbständigen malignen epithelialen Geschwulst anregt.

---

[1]) Dr. Anton Sticker, Experimentelle Erzeugung des Carcinoms beim Hunde; Archiv für Chirurgie 1909, 90 Bd., S. 577 u. ff.

Bei Bezugnahme auf den von mir beschriebenen Fall erhebt sich aber sofort die zweite Frage, welche der beiden artverschiedenen Krebswucherungen die primäre, welche die sekundäre ist. Hat das Carcinom der Prostata durch unmittelbar wirkenden Reiz das Harnblasenepithel zur krebsigen Entartung gebracht, oder aber hat ein primäres Carcinom des Harnblasenhalses die krebsige Wucherung in der Tiefe liegender Prostatadrüsen ausgelöst? Eine sichere Beantwortung dieser Fragen ist unmöglich; die Fragestellung scheint sogar vom praktischen Standpunkt aus überflüssig, weil es möglich ist, die beiden Geschwulstbildungen in andererWeise miteinander in Zusammenhang zu bringen. Gewiss handelt es sich — um unsere erste oben aufgeworfene Frage zu beantworten — um zwei in sich selbständige Geschwulstbildungen, von denen nicht einmal mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass sie auf eine gemeinsame ursächliche Noxe zurückzuführen sind. Der Zusammenhang beider Geschwulstbildungen ist aber vielleicht folgender: Das primäre ist eine glanduläre Hypertrophie der Prostata, wie wir ihr nicht allzu selten bei alten Männern begegnen. Die drüsig hyperplastischen Prozesse sind dann in krebsige Wucherung übergegangen analog uns bekannten Vorgängen bei maligner Entartung adenomatös polypöser Gebilde. Es ist möglich, dass diese krebsige Entartung der Prostata ihren Anfang schon längere Zeit vor dem Tode genommen hat. Ebenso gut kann es sich aber um einen Vorgang jüngeren Datums handeln. Bestimmte Angaben lassen sich darüber deshalb nicht machen, weil wir mit der Erfahrungstatsache rechnen müssen, dass ein Carcinom lange Zeit hindurch eine lokale Affektion bleiben kann ohne Metastasenbildung und

Propagation über die Grenzen des Organes hinaus. Wie dem auch sei, jedenfalls hat die Vergrösserung der Prostata zu Urinbeschwerden geführt, die Stauung des Harnes hat zur Bildung einer Balkenblase mit Divertikeln der Wandungen geführt und durch Infektion des Harnblaseninhaltes (Katheterismus) ist es zu einer chronischen Entzündung der Harnblasenschleimhaut gekommen. Chronische Entzündung aber ist von jeher als eine Ursache krebsiger Entartung des Epithels angenommen worden. Es ist das die bekannte Reiztheorie, auf die ich wohl nicht näher einzugehen brauche. Aus ihr erkläre ich jedenfalls den Harnblascnkrebs und diese Erklärung findet ihre hinreichende Stütze in der Literatur der Urologie, die als Ursache des Harnblasenkrebses chronische Cystitis an erster Stelle nennt. Indirekt also hat die Neubildung der Prostata, sei sie von Anfang an malign oder ursprünglich benign, durch Veranlassung der chronischen Cystitis auch die krebsige Neubildung der Harnblasenschleimhaut ausgelöst.

Ein umgekehrter Zusammenhang beider Geschwulstbildungen ist kaum wahrscheinlich.

Uebrigens ist die Cancroidbildung in der Harnblase an sich schon vom Standpunkt der Metaplasiefrage aus interessant. Das Epithel der ableitenden Harnwege pflegt bekanntlich nicht zu verhornen, und Fälle von Epidermisierung des Nierenbeckens, wie sie beispielsweise von Chiari[1]), Neelsen[2]), Liebenow[3])

---

[1]) Chiari, Prager medicinische Wochenschrift 1888, S. 541 f.

[2]) Neelsen, Ueber einige histologische Veränderungen in der chronisch entzündeten männlichen Urethra. Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis 1887.

[3]) Liebenow, Ueber ausgedehnte Epidermisbekleidung der Schleimhaut der Harnwege mit Bildung eines metastatischen Cholesteatoms am Zwerchfell. Inaugural-Dissertation. Marburg 1891.

beschrieben worden sind, sind immer aufgefasst worden als Epithelmetaplasie auf dem Boden einer chronischen Entzündung, einer Deutung, der sich auch Marchand[1]) angeschlossen hat. Marchand hat nach Liebenows Angabe Epidermisierung der Harnblasenschleimhaut namentlich bei Frauen beobachtet. Die Frage, ob es sich nun wirklich um echte Metaplasie handelt, ist neuerdings auf Grund der mehrfach erwähnten Schridde'schen[2]) Untersuchungen von Recktenwald[3]) erörtert worden. Schridde kam nämlich zu der Ansicht, dass das Epithel der Harnblase und wahrscheinlich der harnleitenden Wege überhaupt ein typisches, allerdings auf spezifisch sehr niedriger Stufe stehendes Faserepithel darstelle. Die Bildung hoch entwickelter Formen dieses Epithels mit Keratohyalin und Hornbildung könnte man dann aber nicht mehr als Metaplasie auffassen, man müsste vielmehr von einer Prosoplasie sprechen, d. h. einer Weiterdifferenzierung eines an sich von vornherein den Zellen innewohnenden Charakters. Auch Recktenwald ist mittelst der Unna'schen Wasserblau-Orceïnmethode der Nachweis von Protoplasmafasern in den Epithelien der ableitenden Harnwege gelungen. Und er stellt sich somit ganz auf den Standpunkt Schriddes, wobei er allerdings betont, dass auch bei Annahme

---

[1]) Marchand, Verhandlungen der Deutschen Pathol. Gesellschaft 1899.

[2]) Schridde, Die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels und ihre Bedeutung für die Metaplasielehre. Wiesbaden 1907.

[3]) Johann Recktenwald, Ein Beitrag zu der prosoplastischen Epithelentartung in den ableitenden Harnwegen. Inaugural-Dissertation. Freiburg 1909.

einer Prosoplasie ein chronischer Reizzustand seine ursächliche Bedeutung für die Epithelveränderung behalte. Er hält es aber immerhin für möglich, dass bei manchen Individuen eine Art innerer Tendenz zur Prosoplasie des Epithels der Harnwege besteht, und ist geneigt, namentlich Beobachtungen, wie die Marchands und Schmidts, auf eine solche auf inneren Ursachen beruhende Epidermisierung zurückzuführen.

Mir selbst scheint diese letztere Annahme wenig wahrscheinlich. Sowohl die mikroskopische Untersuchung der einfachen Epidermisbildung wie auch die anamnestisch-klinische und pathologisch-anatomische Beobachtung über Cancroid der Harnblase weist auf einen chronisch entzündlichen Reiz als die wesentliche Ursache der Epithelveränderung — mag man von Meta- oder Prosoplasie sprechen — hin.

Literatur.

Apolant, Ehrlich und Apolant, Beobachtungen über maligne Mäusetumoren. Berl. klin. Wochenschrift 1905, No. 28.

Aschoff, Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Schleimhaut der Harnwege und ihrer drüsigen Anhänge. Virchows Archiv Bd. 138.

Beck, Ueber Multiplicität primärer maligner Tumoren, zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage (aus dem path. Institut Heidelberg). Virchows Archiv Bd. 196, Heft 2.

Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902.

Buchal, 3 Fälle von Plattenepithelcarcinom der Prostata. Inaugural-Dissertation. Greifswald 1899.

Bucher, Robert, Zur Kasuistik und Beurteilung der multiplen Carcinome, Beiträge zur pathologischen Anatomie und allgem. Pathologie. Bd. 14, Heft 1.

Chiari, Prager med. Wochenschrift 1888.

Cordes, Ein kasuistischer Beitrag zur Multiplicität der primären Carcinome. Virchows Archiv 1896, Bd. 145.

Deetz, Vier weitere Fälle von Plattenepithelkrebs der Gallenblase. Virchows Archiv Bd. 164.

Ehrlich und Apolant, Beobachtungen über maligne Mäusetumoren. Berl. klin. Wochenschrift 1905, No. 28.
Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. Arbeiten aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. Heft 1.

v. Hansemann, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902.
Das gleichzeitige Vorkommen verschiedenartiger Geschwülste bei derselben Person. Vortrag vor dem Komitee für Krebsforschung am 31. 10. 1903. Zeitschr. für Krebsforschung 1904, Bd. 1.

Ueber die Specifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893.

Atlas der bösartigen Geschwülste. Berlin 1910.

Hart, Ueber die primäre Multiplicität bösartiger Geschwülste des Verdauungstraktus und ihre Beziehungen zur Polyposis intestinalis adenomatosa. Zeitschr. für Krebsforschung, Bd. 5, Heft 3.

Hauser, Das Cylinderzellencarcinom des Magens und des Darms. Jena 1890.

Hauser, Prof. Dr. G., Gibt es eine primäre zur Geschwulstbildung führende Epithel-Erkrankung? Beiträge zur path. Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1903, Bd. 33, Heft 1.

Herxheimer, Ueber heterologe Cancroide. Zieglers Beiträge 1907, Bd. 41.

Kaufmann, Ueber die Multiplicität des primären Carcinoms. Virchows Archiv 75.

Kitamura, Ueber sekundäre Veränderungen der Bronchien und einige Bemerkungen über die Frage der Metaplasie. Virchows Archiv 1907, Bd. 190.

Klebs, in Nothnagel, Spezielle Pathologie und Therapie XIX, Bd. 2.

Kroenlein, Pharynxcarcinome. Beiträge von Bruns 19, 1897.

Lewin, Experimentelle Beiträge zur Morphologie und Biologie bösartiger Geschwülste bei Ratten und Mäusen. Zeitschr. für Krebsforschung, Bd. 6, Heft 2.

Liebenow, Ueber ausgedehnte Epidermisbekleidung der Schleimhaut der Harnwege mit Bildung eines metastatischen Cholesteatoms am Zwerchfell. Inaugural-Dissertation. Marburg 1891.

Lippmann, Heinrich, Das Carcinoma sarcomatodes. Inaugural-Dissertation. Berlin 1907.

Lubarsch, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. Stuttgart 1906.

Marchand, Beitrag zur Kasuistik der Blasentumoren. Langenbecks Archiv, Bd. 22.

Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1899.

Meyer, Robert, Lubarsch-Ostertags Ergebnisse etc. 1903, 9. Jahrgang II.

Mönkeberg, Virchows Archiv 1902, Bd. 169.

Napp, Ueber die Bildung polypöser Adenome und Carcinome in atrophischer Magenschleimhaut. Inaugural-Dissertation. Freiburg 1900.

Neelsen, Ueber einige histologische Veränderungen in der chronisch entzündeten männlichen Urethra. Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis 1887.

Nehrkorn, Virchows Archiv 1898, Bd. 154.

Oberndorfer, Ueber Multiplicität von Tumoren. Münch. med. Wochenschrift 1905, No. 31.

Ohloff, Inaugural-Dissertation. Greifswald 1891.

Orth, Praecarcinomatöse Krankheiten und künstliche Krebse. Zeitschr. für Krebsforschung 1910, Bd. 10, Heft 1.

Pollack, Arbeiten aus der Pathol. Abteilung etc. Posen 1901.

Probst, Zur Kasuistik heterologer Darmcarcinome. (Ein Adenocancroid des colon sigmoideum). Inaugural-Dissertation. Würzburg 1900.

Redlich, Die Sektionsstatistik der Carcinome am Berl. Städt. Krankenhaus am Urban nebst kasuistischen Beiträgen. Zeitschrift für Krebsforschung 1907, Bd. 5.

Recktenwald, Johann, Ein Beitrag zu der prosoplastischen Epithelentartung in den ableitenden Harnwegen. Inaugural-Dissertation. Freiburg 1909.

Rhein, Inaugural-Dissertation. Greifswald 1898.

Richter, Zur Kasuistik der multiplen primären Carcinome. Wiener klin. Wochenschrift 1905, No. 33.

Riechelmann, Eine Krebsstatistik vom pathologisch-anatomischen Standpunkte. Inaugural-Dissertation. Rostock 1902.

Schimmelbusch, Ueber multiples Auftreten primärer Carcinome. Langenbecks Archiv 39.

Schlachta, Prostata und Mamma des Neugeborenen. Archiv für mikroskopische Anatomie Band 64.

Schmidt, Dr. Johann, Ernst, Ueber Epidermisbildung in der Prostata (aus dem path. Institut der Universität Leipzig, Geheimrat Marchand) Beiträge zur path. Anatomie und zur allgem. Pathologie, Band 40, 1906, Heft 1.

Schridde, Die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels und ihre Bedeutung für die Metaplasielehre, Wiesbaden 1907.

Sticker, Dr. Anton, Experimentelle Erzeugung des Carcinoms beim Hunde. Archiv für Chirurgie 1900, Bd. 90.

Thiersch, Der Epithelialkrebs, Leipzig 1865.

Toenissen, Untersuchungen über die in der Submucosa des Dünndarms vorkommenden epithelialen Tumoren. Zeitschrift für Krebsforschung 1910, Band 8, Heft 2, (aus dem pathologischen Institut Erlangen).

Weber, Inaugural-Dissertation Würzburg 1891.

Lebenslauf.

Am 28. Oktober 1881 wurde ich, Heinrich Otto Zetzsch, zu Berlin geboren. Meine Eltern sind der Geheime Rechnungsrat im Reichspostamt Adolf Zetzsch und seine Ehefrau Marie, geb. Trautmann. Ich bin evangelischer Konfession. Ich besuchte das Städt. Sophien-Gymnasium zu Berlin und das Königl. Gymnasium zu Luckau, das ich 1903 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um Medizin zu studieren. Die ganze Studienzeit verbrachte ich an der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin, wo ich 1906 die ärztliche Vorprüfung, 1909 das ärztliche Staatsexamen bestand. Nach Absolvierung des praktischen Jahres an dem Städt. Krankenhaus zu Spandau, dem Sanatorium der Landes-Versicherungsanstalt Berlin zu Beelitz und dem Auguste Viktoria-Krankenhaus zu Schöneberg erhielt ich meine Approbation als Arzt mit der Geltung vom 4. April 1910.

Meiner Dienstpflicht, sowohl mit der Waffe wie als Einjährig-freiwilliger Arzt, genügte ich beim Königin Elisabeth Garde-Grenadier-Regiment No. 3 zu Charlottenburg und wurde mit dem Befähigungszeugnis zum Assistenzarzt der Reserve entlassen; den Nachweis darüber legte ich durch eine freiwillige sechswöchentliche Uebung beim Telegraphen-Bataillon No. 2 zu Frankfurt a. d. Oder dar.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten:

Adam, Beitzke, Brugsch, Bumm, Engelmann (†), Fischer, B. Fränkel, Fritsch, Gabriel, Goldscheider, Gottschalk, Harnack, Harries, Hertwig, Heubner, Hildebrand, Kraus, W. Krause (†), Langgaard, Lesser, Martin, v. Michel, v. Olshausen, Orth, Pagel, Passow, Pels-Leusden, Rawitz, Rubner, Schwendener, Senator, Steyrer, Strassmann, Strauss, Thierfelder, H. Virchow, Waldeyer, Warburg, Ziehen.

Allen diesen Herren spreche ich hiermit meinen ehrerbietigsten Dank aus.